

***SYSTEMATIC REVIEW: KORELASI PENYAKIT
HEPATITIS B DENGAN RHEUMATOID ARTHRITIS
(RA) PADA PASIEN YANG MENJALANI TERAPI
DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG
(DMARD)***

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh:
Nur Mahmudah
1611304029**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

***SYSTEMATIC REVIEW: KORELASI PENYAKIT
HEPATITIS B DENGAN RHEUMATOID ARTHRITIS
(RA) PADA PASIEN YANG MENJALANI TERAPI
DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG
(DMARD)***

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun oleh:
NUR MAHMUDAH
1611304029**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan



Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : FARIDA NOOR IRFANI, S.Si., M.Biomed
12 November 2020 13:08:14



SYSTEMATIC REVIEW: KORELASI PENYAKIT HEPATITIS B DENGAN RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) PADA PASIEN YANG MENJALANI TERAPI DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG (DMARD)¹⁾

Nur Mahmudah²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: *Rheumatoid arthritis* (RA) merupakan suatu penyakit autoimun sistemik berupa kelainan multisistem yang etiologinya belum diketahui secara pasti dan dikarakteristikan dengan destruksi sinovial. Pasien dengan diagnosis RA umumnya mendapatkan terapi *Disease-Modifying Antirheumatic Drug* (DMARD) untuk melindungi sendi (tulang dan kartilago) akibat proses destruksi. Pemberian terapi DMARD jangka panjang memiliki efek samping berupa penekanan respon imun pada pasien. Oleh karena itu pemberian terapi DMARD jangka panjang dapat berdampak pada munculnya Infeksi virus Hepatitis B di pasien RA. **Tujuan Penelitian:** Mengetahui pengaruh terapi DMARD terhadap reaktivitas penyakit Hepatitis B pada pasien *Rheumatoid arthritis* (RA). **Metode Penelitian:** *Systematic Review* melalui penelusuran pustakan pada *database Google Scholar* dan *Pubmed* dengan metode PICO. **Hasil Penelitian:** Diperoleh 10 jurnal yang menunjukkan bahwa pasien *Rheumatoid arthritis* (RA) yang menjalani terapi DMARD dalam jangka panjang memiliki resiko terhadap munculnya virus Hepatitis B. Reaktivasi virus hepatitis B (HBV) lebih banyak terjadi pada pasien RA yang menjalani terapi DMARD dengan kombinasi transplantasi organ. Beberapa faktor yang dapat mengakibatkan reaktivasi HBV meliputi faktor usia, jenis kelamin, cuaca, genetik, pengaruh hormonal serta tidak diberikannya profilaksis antivirus pada pasien RA. **Simpulan:** Terdapat korelasi antara penyakit Hepatitis B dengan *Rheumatoid Arthritis* (RA) pada pasien yang menjalani terapi DMARD jangka panjang. Tingginya kemungkinan terjadinya reaktivasi HBV pada pasien RA sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor resiko yang menyertainya. **Saran:** perlu penelitian lebih lanjut terkait efek pemberian terapi DMARD pada pasien RA dengan modifikasi dosis dan lamanya terapi dilakukan.

Kata kunci : *Rheumatoid arthritis* (RA), Terapi DMARD dan Reaktivasi Hepatitis B

Kepustakaan : 38 Referensi (2010-2020)

¹⁾ Judul Skripsi

²⁾ Nama Mahasiswa

³⁾ Nama Dosen Pembimbing Skripsi

SYSTEMATIC REVIEW: KORELASI PENYAKIT HEPATITIS B DENGAN RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) PADA PASIEN YANG MENJALANI TERAPI DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG (DMARD)¹⁾

Nur Mahmudah²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: *Rheumatoid arthritis* (RA) merupakan suatu penyakit autoimun sistemik berupa kelainan multisistem yang etiologinya belum diketahui secara pasti dan dikarakteristikan dengan destruksi sinovial. Pasien dengan diagnosis RA umumnya mendapatkan terapi *Disease-Modifying Antirheumatic Drug* (DMARD) untuk melindungi sendi (tulang dan kartilago) akibat proses destruksi. Pemberian terapi DMARD jangka panjang memiliki efek samping berupa penekanan respon imun pada pasien. Oleh karena itu pemberian terapi DMARD jangka panjang dapat berdampak pada munculnya Infeksi virus Hepatitis B di pasien RA. **Tujuan Penelitian:** Mengetahui pengaruh terapi DMARD terhadap reaktivitas penyakit Hepatitis B pada pasien *Rheumatoid arthritis* (RA). **Metode Penelitian:** *Systematic Review* melalui penelusuran pustakan pada *database Google Scholar* dan *Pubmed* dengan metode PICO. **Hasil Penelitian:** Diperoleh 10 jurnal yang menunjukkan bahwa pasien *Rheumatoid arthritis* (RA) yang menjalani terapi DMARD dalam jangka panjang memiliki resiko terhadap munculnya virus Hepatitis B. Reaktivasi virus hepatitis B (HBV) lebih banyak terjadi pada pasien RA yang menjalani terapi DMARD dengan kombinasi transplantasi organ. Beberapa faktor yang dapat mengakibatkan reaktivasi HBV meliputi faktor usia, jenis kelamin, cuaca, genetik, pengaruh hormonal serta tidak diberikannya profilaksis antivirus pada pasien RA. **Simpulan:** Terdapat korelasi antara penyakit Hepatitis B dengan *Rheumatoid Arthritis* (RA) pada pasien yang menjalani terapi DMARD jangka panjang. Tingginya kemungkinan terjadinya reaktivasi HBV pada pasien RA sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor resiko yang menyertainya. **Saran:** perlu penelitian lebih lanjut terkait efek pemberian terapi DMARD pada pasien RA dengan modifikasi dosis dan lamanya terapi dilakukan.

Kata kunci : *Rheumatoid arthritis* (RA), Terapi DMARD dan Reaktivasi Hepatitis B

Kepustakaan : 38 Referensi (2010-2020)

¹⁾ Judul Skripsi

²⁾ Nama Mahasiswa

³⁾ Nama Dosen Pembimbing Skripsi

PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun sistemik yang merupakan salah satu kelainan multisistem yang etiologinya belum diketahui secara pasti dan dikarakteristikan dengan destruksi sinovial. Penyakit RA ini merupakan kelainan autoimun sehingga dapat menyebabkan inflamasi sendi yang berlangsung kronik dan mengenai lebih dari lima sendi (poliartritis) (Pradana, 2012 ; Singh dkk., 2015).

Pada penderita RA terbentuk suatu imunoglobulin (Ig) yang berupa IgM yaitu *Rheumatoid Factor* (RF) yang spesifik terhadap fraksi Fc dari molekul IgG sehingga dapat menyebabkan terbentuknya kompleks imun antigen-antibodi. Pengendapan kompleks imun akan mengaktifkan jalur komplemen klasik, sehingga menyebabkan pembentukan kemoatraktan yang dapat merekrut makrofag dan neutrophil secara berlebihan. Sel-sel tersebut dapat menyebabkan destruksi jaringan dan juga menyebabkan penyebaran respon inflamatorik (Ernesto, K., 2017)

Berdasarkan analisis prevalensi RA di negara dengan pendapatan rendah dan menengah seperti di Asia Tenggara hanya sebesar 0,4%, Mediterania Timur sebesar 0,37%, Eropa sebesar 0,62%, dan Amerika sebesar 1,25%. Berdasarkan jenis kelamin laki-laki lebih rendah menderita RA dibandingkan wanita dengan perbandingan 1:4. Menurut World Health Organization (WHO) pada tahun 2010 mencapai 20% dari penduduk dunia yang telah terserang rematik dan meningkat 25% pada tahun 2012. RA adalah penyakit

paling umum dari kejadian rematik, sekitar 2,6 juta laki-laki dan 12,21 juta wanita menderita RA pada tahun 2000 kemudian meningkat menjadi 3,16 juta laki-laki dan 14,87 juta wanita yang menderita RA pada tahun 2010 (Rudan dkk, 2015). Prevalensi RA berdasarkan usia banyak terjadi pada wanita dengan rentang usia 20-45 tahun (Afriyanti, 2011). Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Nainggolan (2010), prevalensi RA di Indonesia mencapai 23,6% hingga 31,3%.

Penderita *Rheumatoid Arthritis* (RA) umumnya melakukan terapi. Pemberian terapi Rheumatoid Arthritis (RA) bertujuan untuk mengurangi nyeri sendi dan bengkak, meringankan kekakuan serta mencegah kerusakan sendi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup. Terapi yang umum digunakan yaitu DMARD (*Disease-Modifying Antirheumatic Drug*) untuk melindungi sendi (tulang dan kartilago) dari proses destruksi oleh RA (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

Terapi dalam jangka waktu panjang dapat memberikan efek samping yang memicu timbulnya resiko penyakit lain, salah satunya ialah terapi DMARD biologik dapat berkaitan dengan infeksi bakterial dengan mengaktifkan kembali virus Hepatitis B pada pasien RA yang memiliki riwayat HBV masa lampau dan aktivasi *Tuberculosis*. Infeksi virus kronis dapat aktif kembali selama terapi DMARD salah satunya ialah virus Hepatitis B. Pemeriksaan HBsAg menjadi indikator adanya virus Hepatitis B dalam tubuh (Sulaiman, 2014).

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis bermaksud melakukan penelitian dengan metode *systematic review* untuk membuktikan kemungkinan munculnya Virus Hepatitis B (HBV) pada penderita *Rheumatoid Arthritis* (RA) yang menjalani terapi DMARD

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah *systematic review*. *Systematic review* merupakan sebuah metode sistematis untuk melakukan identifikasi terhadap karya-karya hasil penelitian dan pemikiran yang sudah dihasilkan oleh para peneliti yang bertujuan untuk membuat analisis dan sintesis terhadap pengetahuan yang sudah ada. Pencarian dilakukan pada *database*, *Google Scholar* dan *Pubmed*, secara online. Kata kunci

ditelusuri dengan memperhatikan konsep penelitian. Adapun pola pencarian data yang digunakan pada penelitian ini adalah PICO (Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome) yang disajikan pada Tabel 1.1. Kata kunci yang digunakan adalah Rheumatoid arthritis (RA), Terapi DMARD dan Reaktivasi Hepatitis B

Kriteria literatur yang digunakan adalah jurnal elektronik, dapat diakses *full text*, jenis studi *kohort*, *kohort prospektif*, *kohort retrospektif*, *case report*, *study literatur*, serta tahun terbit jurnal antara 2011-2020. Literatur terkait penyakit Hepatitis B dengan pasien *Rhematoid Arthritis* (RA) yang menjalani terapi DMARD

Tabel 1.1 Pola Kata Kunci Penelitian

PICO	Kata Kunci
<i>Patient/Population/Problem</i>	Hepatitis B, <i>Rhematoid Arthritis</i> (RA)
<i>Intervention</i>	DMARD (<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>)
<i>Comparison</i>	DMARD (<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>)
<i>Outcome</i>	Reaktivasi

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Berdasarkan metode penelusuran terdapat 10 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi dan relevan dengan masalah serta tujuan penelitian ini. Penelusuran dilakukan berdasarkan kerangka konsep penelitian yaitu pasien *Rheumatoid Arthritis* (RA) yang menjalani terapi DMARD dalam jangka panjang memiliki resiko terhadap reaktivasi virus Hepatitis B.

B. Pembahasan

Hubunga Reaktivasi Hepatitis B pada Pasien *Rheumatoid Arthritis* (RA) yang Menjalani Terapi DMARD

Penyakit Rheumatoid Arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun yang menjadi imunokompromais sehingga menimbulkan peluang terjadinya infeksi lebih luas dan cenderung berat. Hal tersebut akibat pengaruh mikroorganisme dan menurunnya sistem imun tubuh inang. Hasil akhir kejadian infeksi sangat dipengaruhi oleh kecepatan mengenal organisme penyebab

infeksi, kepekaan organisme penyebab infeksi tersebut terhadap anti mikroba, interaksi dengan respon imun tubuh serta kecepatan dalam tindakan penanganan. Faktor internal menjadi salah satu faktor penentu dalam perkembangan penyakit autoimun. Faktor internal yang sangat menentukan adalah faktor kekebalan tubuh, status nutrisi, dan proses apoptosis serta penyakit dasar yang telah ada termasuk penyakit autoimun. Penyakit dasar yang dimaksud ialah Rheumatoid Arthritis (RA). Penyakit RA merupakan penyakit radang sistemik yang melibatkan fungsi imunologis sehingga dapat meningkatkan beberapa jenis infeksi dan bakteri (Hsu CS, 2013).

Sistem imun terdeteksi menjadi imunokompromais akibat dari terapi dalam jangka panjang atau dapat terjadi akibat progresivitas penyakit mendasar. Individu menjadi rentan terhadap infeksi sehingga sistem imun tubuh menurun. Lemahnya sistem imun tubuh membuka peluang mikroorganisme untuk tumbuh kembang yang dapat berpotensi kearah infeksi berat dan sepsis. Pada penderita Rheumatoid Arthritis (RA) tidak sedikit yang menjalani terapi untuk pengobatan. Pengobatan dengan terapi dalam jangka panjang tidak menutup kemungkinan untuk berkembangnya mikroorganisme lain. Pengobatan yang dijalani penderita Rheumatoid Arthritis (RA) banyak menerima terapi yang bersifat biologik (Perhimpunan Rematologi Indonesia, 2014).

Perkembangan terkait pengobatan RA berkembang sangat pesat dan memberikan banyak pilihan

pengobatan. Pengobatan dengan *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) konvensional masih memberikan hasil yang baik khususnya pada RA dini. DMARD memiliki potensi untuk mengurangi kerusakan sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi dan pada akhirnya mengurangi biaya perawatan dan meningkatkan produktivitas pasien RA. Beberapa terapi biologik dapat berkaitan dengan infeksi bakterial yang dapat mengakibatkan kembali virus Hepatitis B (Perhimpunan Rematologi Indonesia, 2014).

Reaktivasi HBV pada pasien RA diketahui dapat muncul akibat infeksi dimasa lalu atau yang tersembunyi. Reaktivasi HBV dapat terjadi pada awal terapi karena tingkat skrining yang rendah menjadi salah satu faktor penyebab reaktivasi HBV. Skrining awal yang perlu dilakukan ialah pada hasil pemeriksaan HbsAg yang positif atau negatif tetapi pada pemeriksaan anti-HBc positif sehingga memiliki kemungkinan untuk mengembangkan reaktivasi HBV ketika menerima terapi (Tan, 2012). Peningkatan HBV-DNA juga perlu diperhatikan karena reaktivasi HBV didefinisikan sebagai peningkatan perubahan HBV-DNA yang dapat disebabkan dari replikasi HBV dihati karena penekanan respon imun inang, sehingga perlunya tes skrining HBV-DNA sebelum terapi dilakukan (Herwanto dkk, 2015)

Berdasarkan 10 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi

terdapat hasil yang dapat dilihat pada tabel 1.2 berikut :

Tabel 1.2 Hasil Analisis *Systematic Review* Jurnal Internasional

Peneliti	Populasi	Hasil Penelitian
Mori (2011)	237 pasien RA	60/237 HBV masa lalu 2/60 Reaktiv HBV
Tamori (2011)	50 pasien RA	45/50 HBV masa lalu 1/45 Reaktiv HBV
Watanabe (2012)	1 pasien RA	Reaktiv HBV Hepatitis Denovo
Tan, dkk. (2012)	211 pasien RA	188/211 HBV masa lalu 4/188 Reaktiv HBV
Lee (2013)	122 pasien RA	15/122 HBV masa lalu 10/15 Reaktivasi HBV
Herwanto (2015)	289 pasien RA	110/289 HBV masa lalu 5/110 Reaktiv HBV
Mo (2015)	36 pasien RA	36/36 Reaktiv HBV
Nakamura dkk (2016)	244 pasien RA	57/244 HBV masa lalu 3/24 Reaktiv HBV
Hsu dkk (2016)	38.969 pasien RA	3.620/38.969 Reaktiv HBV
Watanabe (2018)	152 pasien RA	7/152 Reaktiv HBV

Reaktivasi HBV banyak terjadi pada pasien RA dengan HBV masa lalu. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Lee (2013), yaitu virus Hepatitis B masa lampau menyebabkan terapi menjadi faktor reaktivasi HBV ketika respon imun pada inang terlalu ditekan dan melibatkan respon sel T pada RA yang merangsang pembentukan IL-17 yaitu sitokin yang merangsang terjadinya sinovitis. Akibatnya, sel T yang juga berperan untuk merangsang respon sitotoksik yang spesifik terhadap HBV yang mulai muncul akibat penekanan dari terapi. Replikasi memegang peran penting dalam HBV dengan merangsang respon sel T sitotoksik yang spesifik terhadap HBV karena terapi yang memungkinkan HBV untuk mereplikasi virus lebih mudah.

Penderita RA dengan riwayat HBV dimasa lampau perlu

diperhatikan karena menurut penelitian Watanabe dkk (2018)(Ref:10) menyatakan reaktivasi HBV terjadi pada 4,6% pasien RA dengan HBV yang diselesaikan selama pengobatan dengan terapi biokogik dan tidak adanya pengobatan anti virus. Hal ini juga berkaitan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mo dkk (2015) yang menyelidiki resiko reaktivasi HBV pada pasien RA dengan status pembawa HBV selama pengobatan DMARD dan penggunaan profilaksis antivirus. Sebesar 71% pasien RA mengembangkan replikasi HBV ketika menghentikan profilaksis antivirus. Oleh karena itu penghentian profilaksis antivirus menjadi salah satu faktor reaktivasi HBV.

Teknologi dan ilmu pengetahuan semakin berkembang dari tahun ke tahun oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lanjutan

terkait kasus reaktivasi HBV pada penderita RA. Penelitian baru-baru ini yang dilakukan oleh Nakamura dkk (2016) menjelaskan bahwa reaktivasi HBV pada pasien dengan riwayat HBV memiliki hasil laboratorium HbsAg negatif anti HBs positif dan nilai HBV DNA tinggi. Nilai DNA HBV DNA tinggi pada pasien reaktif HBV dengan riwayat HBV disebut Hepatitis Denovo. Studi penelitian yang dilakukan Nakamaru dkk memiliki persamaan dengan studi yang dilakukan oleh Watanabe (2012) yang menjelaskan bahwa pasien RA pembawa HBV menerima hasil pemeriksaan HbsAg negatif mengembangkan Hepatitis Denovo setelah terapi DMARD. Hal ini perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait Hepatitis Denovo karena dalam penelitian ini hanya terfokus pada reaktivasi HBV pada penderita RA yang menjalani terapi DMARD.

Pengaruh Terapi DMARD pada pasien RA Terhadap Reaktivasi HBV

Perkembangan terkait pengobatan RA berkembang sangat pesat dan memberikan banyak pilihan pengobatan. Pengobatan dengan DMARD konvensional masih memberikan hasil yang baik khususnya pada RA dini. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) memiliki potensi untuk mengurangi kerusakan sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi dan pada akhirnya mengurangi biaya perawatan dan meningkatkan produktivitas pasien RA. Obat-obat DMARD yang sering digunakan pada pengobatan AR adalah *methotrexate* (MTX), sulfasalazin, leflunomide, klorokuin, siklosporin, azatioprin.

Setiap DMARD mempunyai toksisitas masing-masing yang memerlukan persiapan dan monitor dengan cermat. Keputusan untuk memulai pemberian DMARD harus dijelaskan resiko dan manfaatnya terlebih dahulu kepada pasien. Apabila pasien RA akan mendapatkan DMARD maka perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium awal meliputi darah perifer lengkap, LED, CRP, RF atau ACPA, serta pemeriksaan fungsi hati dan ginjal karena beberapa obat DMARD bersifat toksik terhadap hati dan ginjal (Visser & Kiely, 2009).

Berdasarkan pengalaman klinis, resiko terjadinya kekambuhan atau relaps Rheumatoid Arthritis (RA) cukup besar sehingga terapi DMARD seringkali tetap dilanjutkan walaupun pasien sudah dalam keadaan remisi. Namun, rekomendasi perlanjutan terapi ini didasari pada tingkat bukti ilmiah yang rendah (Sing, 2015). Studi kohort yang melibatkan 70 pasien RA dengan terapi DMARD yang dipantau 15 tahun, melaporkan bahwa kebanyakan pasien RA membutuhkan DMARD secara kontinyu dan apabila terapi dihentikan maka pasien harus diawasi secara ketat agar tatalaksana dapat dimulai kembali secepatnya ketika relaps. Pada studi ini, penghentian terapi DMARD pada 20 pasien dan dilakukan pemantauan hasilnya terdapat 9 pasien mengalami relaps atau peningkatan aktivitas RA (Tippana, 2011).

Studi terbaru berupa *prospective randomized controlled study* yang melibatkan 101 pasien RA, meneliti mengenai resiko relaps pada pasien RA remisi yang

melanjutkan terapi, penurunan dosis dan penghentian terapi DMARD. Secara keseluruhan, 67 pasien (66,3%) mengalami relaps, prevalensi relaps dilaporkan lebih rendah pada kelompok yang melanjutkan terapi DMARD (15,8%) dibandingkan kelompok yang dosisnya diturunkan (38,9%) dan dihentikan (51,9%). Studi ini membuktikan bahwa relaps timbul lebih sering pada 6 bulan pertama setelah penurunan dosis atau penghentian terap (Haschka dkk, 2016).

Terapi DMARD sangat penting dalam penanganan kasus RA akan tetapi melihat efek samping yang ditimbulkan dari terapi DMARD pada pasien RA maka perlu dilakukan tes skining untuk meninjau perkembangan penyakit. Penyakit RA merupakan penyakit sistemik yang membutuhkan pengobatan terapi dalam jangka panjang, akan tetapi terapi dalam jangka waktu panjang dapat memberikan efek yang kurang baik bagi tubuh penderita RA. Hal ini dapat berkaitan karena salah satu obat yang digunakan pada terapi DMARD yaitu *methotrexate* yang dapat menyebabkan replikasi virus hepatitis B (HBV) dihati karena penekanan respon imun inang ditandai dengan peningkatan jumlah HBV-DNA dan antigen HBV dalam hepatosit (Herwanto, 2015)

Methotrexate (MTX) merupakan salah satu jenis obat pada terapi DMARD yang menimbulkan efek samping yaitu mereaktivasi HBV. Methotrexate (MTX) pada terapi DMARD tidak direkomendasikan pada pasien RA karena MTX dapat menghambat metabolisme folat sehingga dapat

mereaktivasi HBV (Watanabe dkk, 2012) DMARD dapat menyebabkan replikasi HBV karena penekanan person imun inang misalnya pada limfosit T sitotoksik yang spesifik terhadap HBV (Mo dkk, 2015). Berbeda dengan studi Mori dkk (2011) yang menyimpulkan bahwa DMARD relatif aman untuk pasien RA dengan riwayat HBV. Hal ini juga berkaitan dengan penelitian Tan dkk (2012) yang menyatakan bahwa DMARD relatif aman dalam dosis rendah pada pasien RA. Pernyataan tersebut dibuktikan dalam penelitian prospektif dengan melibatkan 476 populasi selanjutnya disaring, 211 pasien memenuhi syarat kriteria dalam penelitian yang menerima DMARD tanpa pengobatan profilaksis antivirus hasil dari 211 pasien hanya 4 pasien mengembangkan reaktivasi HBV.

Hingga saat ini, pedoman penatalaksanaan Rheumatoid Arthritis (RA) dengan riwayat HBV belum merekomendasikan penghentian DMARD. Beberapa kondisi dapat meningkatkan resiko relaps dengan durasi penyakit yang lebih panjang. Terjadinya kekambuhan RA cukup besar sehingga terapi DMARD seringkali tetap dilanjutkan dalam dosis yang rendah walaupun pasien sudah dalam keadaan remisi akibat efek samping pada terapi.

Faktor Umum Reaktivasi HBV pada Pasien RA

Penyakit Rheumatoid Arthritis (RA) dapat terjadi akibat beberapa faktor. Faktor resiko yang dapat berhubungan dengan penyakit RA antara lain yaitu faktor usia, jenis, kelamin, cuaca, genetik dan faktor

hormonal. Berikut penjelasan mengenai faktor resiko RA :

a) Usia

Menurut Suratun (dalam Devi, 2019) *Rheumatoid Arthritis* (RA) di pengaruhi oleh beberapa faktor di antaranya adalah faktor usia, dilihat dari rentang usia yang biasanya beresiko terkena RA adalah usia 50-60 tahun keatas, penyakit ini lebih cenderung diderita usia 50 tahun keatas karena sistem metabolisme pada usia tersebut sudah mulai terganggu atau mengalami penurunan fungsi, namun tidak menutup kemungkinan kelompok usia produktif juga dapat terkena.

b) Jenis Kelamin

Rheumatoid Arthritis (RA) jauh lebih sering pada perempuan dibanding laki-laki dengan rasio 3:1. Meskipun mekanisme yang terkait jenis kelamin masih belum jelas. Perbedaan pada hormon seks kemungkinan memiliki pengaruh. Perempuan memiliki hormon estrogen yang berperan menimbulkan penyakit autoimun. Rheumatoid Arthritis (RA) merangsang respon TH1 lebih dominan sehingga estrogen dan progesteron mempunyai efek dalam perkembangan penyakit autoimun. Hormon seksual juga berperan dalam penyakit autoimun karena adanya siklus menstruasi dan masa kehamilan.

c) Cuaca

Menurut Sarwono (dalam Devi, 2019) suhu dingin juga berpengaruh pada penderita Rheumatoid Arthritis (RA) yang merupakan penyakit autoimun ketika sel-sel pertahanan tubuh menyerang tubuh itu sendiri di mana persendian menjadi lebih sensitif

sehingga terjadi peradangan di semua sendi akibat reaksi imun berlebihan. Pada musim dingin yang ekstrim, pembuluh darah mengkerut sehingga asupan darah terutama ke daerah kaki berkurang. Kulit menjadi lebih kaku menyebabkan lebih banyak tekanan pada saraf-saraf yang sudah sensitif.

d) Genetik

Faktor genetik berperan 50% hingga 60% dalam perkembangan RA. Gen yang berkaitan kuat adalah HLA-DRB1. Selain itu juga ada gen tirosin fosfatase PTPN 22 di kromosom 1. Menurut Suarjana (dalam Elsi, 2018) Genotipe HLA kelas II tertentu dikaitkan dengan peningkatan resiko. DR4 dan DRB1 yang merupakan molekul utama gen histocompatibility kompleks HLA kelas II. Asosiasi terkuat telah ditemukan antara RA dan DRB1. Penelitian lanjut menunjukkan bahwa lebih dari 30 gen dipelajari, gen kandidat terkuat adalah PTPN22, gen yang telah dikaitkan dengan beberapa kondisi autoimun.

e) Faktor Hormonal

Menurut Suarjana (dalam Elsi, 2018) perubahan profil hormon berupa stimulasi Placental Corticotraonin Releasing Hormone yang mensekresi dehidropiandrosteron (DHEA), yang merupakan substrat penting dalam sintesis estrogen plasenta. Dan stimulasi estrogen dan progesteron pada respon imun humoral (TH2) dan menghambat respon imun selular (TH1). Pada RA respon TH1 lebih dominan sehingga estrogen dan progesteron mempunyai efek yang berlawanan terhadap perkembangan penyakit ini.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan peneliti menyimpulkan bahwa terdapat kolerasi antara penyakit Hepatitis B dengan penderita Rheumatoid Arthritis (RA) akibat pengaruh terapi DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drug). Terapi DMARD digunakan untuk melindungi sendi (tulang dan kartilago) dari proses destruksi oleh Rheumatoid Arthritis (RA). Terapi DMARD tanpa profilaksis antivirus pada pasien RA dapat memicu reaktivasi replikasi virus hepatitis B (HBV) dihati karena penekanan respon imun inang ditandai dengan peningkatan jumlah HBV-DNA dan antigen HBV dalam hepatosit.

Saran

Berdasarkan penelitian *study literatur review* mengenai kolerasi penyakit Hepatitis B dengan pasien Rheumatoid Arthritis (RA) yang menjalani terapi DMARD, perlu dilakukan pengembangan penelitian selanjutnya. Adapun, hal tersebut perlu dilakukan agar tidak terjadi kesalahan dan dapat meminimalisir reaktivasi HBV dalam penanganan pasien RA yang akan menerima terapi DMARD.

DAFTAR PUSTAKA

- Afriyanti, Meilinda, 2011, *Analisis Pengaruh Current Ratio, Total Asset Turnover, Debt To Equity Ratio, Sales dan Size terhadap ROA (Return on Asset) pada perusahaan manufaktur yang terdaftar di BEI tahun 2006-* . Skripsi. Universitas Diponegoro.
- Ernesto, K. 2017 dalam Meri, M. 2019. Rheumatoid Factor (RF) Pada Lanjut Usia. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 19(1), 93–99. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v19i1.454>
- Herwanto, velma dan Andri Sanityoso. 2015. *Administrasi Methotrexate di Rheumatoid Pasien Arthritis dengan Hepatitis B Kronis*. Vol 16. Universitas Indonesia. Jakarta.
- Hsu, C. S., Lang, H. C., Huang, K. Y., Lin, H. H., & Chen, C.L. 2016. Association of rheumatoid arthritis and hepatitis b infection a nationwide nested case-control study from 1999 to 2009 in Taiwan. *Medicine (United States)*, 95(18), e3551. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003551>
- Haschka J, Englbrecht M. Hueber AJ dkk. 2016. *Relapse rates in atients with rhematoid arthritis in stable remission tapering or stopping anti-reumatic therapy*. Interim results from the prospective randomised controlled retro study. *Ann Rheum*; 75 hlm : 45-51.
- Lee, Y. H., Bae, S. C., & Song, G. G. 2013. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing

- anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 16(5), 527–531.
<https://doi.org/10.1111/1756-185X.12154>
- Mo, Y. Q., Liang, A. Q., Ma, J. Da, Chen, L. F., Zheng, D. H., Schumacher, H. R., & Dai, L. 2015. *Discontinuation of antiviral prophylaxis correlates with high prevalence of hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatoid arthritis patients with HBV carrier state: A real-world clinical practice*. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15 (1).
<https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-449>
- Nakamura, J., Nagashima, T., Nagatani, K., Yoshio, T., Iwamoto, M., & Minota, S. 2016. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 19(5), 470–475.
<https://doi.org/10.1111/1756-185X.12359>
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2014. *Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Untuk Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid*. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Jakarta.
- Pradana, Septian Yudo. 2012. *Sensitifitas dan Spesitifitas Kriteria ACR 1987 Dan ACR/EULAR 2010 Pada Penderita Artirits Reumatoid di RSUP Dr. Kariadi Semarang (SKRIPSI)*. UNDIP. Semarang.
- Rudan, I., dkk. 2015. Prevalence Of Rheumatoid Arthritis In Low–And Middle–Income Countries: A Systematic Review And Analysis. *Journal of Global Health*, vol.5, no.1, pp.1-10.
- Sarwono dalam Devi, Ratna dkk. 2019. Asuhan Keperawatan Keluarga Pada Kasus *Arthritis Rheumatoid* Untuk Mengurangi Nyeri Kronis Melalui Pemeberian Terapi Kompres Hangat Serei. *Jurnal Kesehatan Tadulako*. Vol. 5 No 2. Hlm 1-71.
- Sing JA, Saag KG, Bridges jr SL, dkk. 2015. *American College of Rheumatolgy Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. Arthritis care & research 2015 : DOI 10.1002/acr.22783.
- Singh. N, S. Ghost, dan K. Murari . 2015. Optimal Sizing Placement of DG in a Radial Distribution Network using Sensitivity based Methods, *International Electrical Engineering Journal*, Vol. 6, No. 1, pp. 1727-1734.
- Suarjana dalam Elsi, Mariza. 2018. *Gambaran Faktor Dominan*

*Pencetus Arthritis Rheumatoid
Di Wilayah Kerja Puskesmas
Danguang Danguang
Payakumbuh Tahun 2018.*
Menara Ilmu. Vol. XII No.8.

Sulaiman Ali, Nurul Akbar, Dkk.
2012. *Buku Ajar Ilmu
Penyakit Hati*. CV Sagung
Seto. Jakarta.

Tiippana-Kinnunen T, Paimela L,
Kautiainen H. 2010. Can
disease modifying anti-
rheumatic drugs be
discontinued in long-standing
rheumatoid arthritis A 15 year
follow up. *Scand Journal
Rheumatol* :39; hlm 12-18.

Watanabe, K., Takase, K., Ohno, S.,
Ideguchi, H., Nozaki, A., &
Ishigatsubo, Y. 2012.
*Reactivation of hepatitis B
virus in a hepatitis B surface
antigen-negative patient with
rheumatoid arthritis treated
with methotrexate*. *Modern
Rheumatology*, 22(3), 470–
473.
<https://doi.org/10.1007/s10165-011-0521-9>.



unisa
Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta